

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

②

(11)Publication number : 07-002643

(43)Date of publication of application : 06.01.1995

(51)Int.Cl.

A61K 7/48
A61K 7/00
// C12N 9/99

(21)Application number : 05-348268

(71)Applicant : KURARAY CO LTD

(22)Date of filing : 24.12.1993

(72)Inventor : TORIHARA MASAHIRO
TAMAI HIRONOBU
SHIONO MANZO
TASAKA KENJI

(30)Priority

Priority number : 63113286 Priority date : 09.05.1988 Priority country : JP

(54) WHITENING AGENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a whitening agent containing butylresorcinol, etc., having an inhibitory effect on the activity of tyrosinase taking part in generation of melanin, excellent in skin-whitening effect and useful for improvement of spots, freckles, etc.

CONSTITUTION: The objective whitening agent contains 4-n-butylresorcinol or 4-isoamylresorcinol preferably in an amount of 0.1 to 10.0wt.%.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-2643

(43) 公開日 平成7年(1995)1月6日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	7/48	9051-4C		
	7/00	X 9051-4C		
		C 9051-4C		
// C 1 2 N	9/99	9152-4B		

審査請求 未請求 請求項の数1 F D (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願平5-348268
(62) 分割の表示	特願平1-70797の分割
(22) 出願日	平成1年(1989)3月22日

(31) 優先権主張番号	特願昭63-113286
(32) 優先日	昭63(1988)5月9日
(33) 優先権主張国	日本 (J P)

(71) 出願人	000001085 株式会社クラレ 岡山県倉敷市酒津1621番地
(72) 発明者	鳥原 正浩 新潟県北蒲原郡中条町倉敷町2番28号 株 式会社クラレ内
(72) 発明者	玉井 洋進 新潟県北蒲原郡中条町倉敷町2番28号 株 式会社クラレ内
(72) 発明者	塩野 万蔵 岡山県倉敷市酒津2045の1 株式会社クラ レ内
(72) 発明者	田坂 賢二 岡山県岡山市万倍146の11

(54) 【発明の名称】 美白剤

(57) 【要約】

【目的】 皮膚の美白効果に優れた作用を有する美白剤を提供する。

【構成】 4-n-ブチルレゾルシノールまたは4-イソアミルレゾルシノールを含有する美白剤。

BEST AVAILABLE COPY

【特許請求の範囲】

【請求項1】 4-n-ブチルレゾルシノールまたは4-イソアミルレゾルシノールを含有することを特徴とする美白剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は皮膚の美白効果を有する美白剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 皮膚のしみやそばかす等の発生機序は、メラノサイト刺激ホルモンや紫外線等の作用により、チロシナーゼの活性が亢進してメラニンが生成し、これが皮膚内に異常沈着するものと考えられている。

【0003】 皮膚内にメラニンが異常沈着してできるしみやそばかす等のメラニンの後天的異常沈着部を正常な皮膚色に回復させる美白剤に対する要望が高く、多くの薬剤が開発され、また商品化されている。

【0004】 例えば、還元能力を有するビタミンC (L-アスコルビン酸) を大量に投与する方法、グルタチオンを注射する方法、メラニンの漂白作用を有する過酸化水素、過酸化亜鉛、過酸化ナトリウム等の過酸化物類を局所に使用する方法、ビタミンCやシステイン等を軟膏、クリーム、ローション等の形態にして局所に塗布する方法等が採られている。

【0005】 また欧米では、ハイドロキノン剤が医薬品として利用されている [A. B. Lerner and Fitzpatrick, Biochemistry of Melanin formation, 30, 91 (1950)]。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】 前述の従来の美白剤において、ビタミンCは水分を含む系において不安定であり、変臭、変色を起こし易く、またグルタチオンやシステイン等のチオール系化合物は、美白作用が緩慢でありその効果が不十分である。

【0007】 本発明者は、メラニンの発生機序に関するチロシナーゼの活性を阻害する作用を有する美白剤について検討し、特定のレゾルシノール誘導体がチロシナーゼの活性阻害効果に優れた作用を有することを確認し、本発明を完成するに至った。

【0008】

【課題を解決するための手段】 本発明は、4-n-ブチルレゾルシノールまたは4-イソアミルレゾルシノールを含有することを特徴とする美白剤からなる。

【0009】 前記構成からなる本発明の美白剤に使用する4-n-ブチルレゾルシノールまたは4-イソアミルレゾルシノールは公知の化合物であり、例えば飽和カルボン酸とレゾルシノールを塩化亜鉛の存在下で縮合させた生成物を、亜鉛アマルガム/塩酸で還元する方法 (Lille. J. Bitter, LA. Peiner, V, Tr. Nauch-Issled. In st. slantsev 1969, No. 18, 127)、ある

いは、レゾルシノールとn-ブチルアルコールまたはイソアミルアルコールとを、アルミナ触媒を使用して200~400℃の高温下で反応させる方法 (英国特許第1581428号明細書) 等により容易に得られる。

【0010】 本発明の美白剤において、4-n-ブチルレゾルシノールまたは4-イソアミルレゾルシノールは、通常の化粧料基剤と共に用いられる。

【0011】 4-n-ブチルレゾルシノール又は4-イソアミルレゾルシノールは、美白剤中の0.01~15.0重量%程度で配合されていれば良く、特に好ましくは0.1~10.0重量%程度で配合される。

【0012】 化粧料基剤としては、美白化粧料に通常使用しているものをそのまま利用することができ、例えばクリーム、軟膏、乳液、化粧水、オイル、パック剤等の形態で利用することができる。

【0013】 クリーム基剤としては、例えば、ミツロウ、セチルアルコール、ステアリン酸、グリセリン、プロピレングリコール、プロピレングリコールモノステアレート、ポリオキシエチレンセチルエーテル等を使用することができる。

【0014】 また化粧水基剤としては、例えば、オレイルアルコール、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、ラウリルエーテル、ソルビタンモノラウリン酸エステル等を使用することができる。

【0015】 また、本発明の美白剤は、前述の化粧料基剤に対して、必要に応じて紫外線吸収剤、アラントイン、胎盤エキス等の各種の薬効成分、増粘剤、カラミン、顔料、抗酸化剤、キレート剤、香料等を添加することができる。

【0016】

【実施例】 以下、本発明の美白剤の具体的な構成を実施例に基づいて説明する。

【0017】 製造例1 (4-n-ブチルレゾルシノールの製造)

酪酸17.6gに塩化チオニル71.85gを室温で1時間かけて滴下した後、さらに5時間攪拌した。反応終了後に過剰の塩化チオニルを留去して残留物を得た。

【0018】 次いでこの残留物を、10℃に冷却した塩化メチレン150mlと塩化亜鉛81.77gとの懸濁液に仕込み、続いてレゾルシノール26.42gを添加して30分間反応させた後、室温に戻してからさらに8時間反応させた。

【0019】 この反応液に5% HClを100ml添加し、イソプロピルエーテル100mlで2回抽出し、さらにイソプロピルエーテルを留去した後、残留物をカラムクロマト (シリカゲル, n-ヘキサン/酢酸エチル: 3/1 (容量比)) にかけて精製し、n-ブチルレゾルシノールを得た。

【0020】 続いて亜鉛末30.0gを塩化第二水銀2.50g、濃塩酸1.5ml及び水38mlと5分間

振蕩した後、傾瀉して水溶液を捨てた。これに、水20 ml、濃塩酸45 ml、トルエン25 ml及び先のn-ブチルレゾルシノール13.3 gを順次添加し、30時間に亘って加熱還流した。なおこの間、酸の濃度を保つために6時間ごとに濃塩酸12.5 mlを4回添加した。

【0021】室温に冷却して分液した後、水層をイソプロピルエーテル50 mlで3回抽出し、有機層に合わせ、水100 mlで水洗した。

【0022】しかる後に、溶媒をエバポレータで留去し、残留物をn-ヘキサンから結晶化することにより、無色針状結晶のn-ブチルレゾルシノール8.1 gを得た。

【0023】製造例2（4-イソアミルレゾルシノールの製造）

イソ吉草酸20.4 gに塩化チオニル71.85 gを室温で1時間かけて滴下した後、さらに5時間攪拌した。反応終了後に過剰の塩化チオニルを留去して残留物を得た。

【0024】次いでこの残留物を、10℃に冷却した塩化メチレン150 mlと塩化亜鉛81.77 gとの懸濁液に仕込み、続いてレゾルシノール26.42 gを添加して30分間反応させた後、室温に戻してからさらに8時間反応させた。

【0025】この反応液に5% HClを100 ml添加し、イソプロピルエーテル100 mlで2回抽出し、さらにイソプロピルエーテルを留去した後、残留物をカラムクロマト（シリカゲル、n-ヘキサン/酢酸エチル：3/1（容量比））にかけて精製し、イソバレルレゾルシノールを得た。

【0026】続いて亜鉛末30.0 gを塩化第二水銀2.50 g、濃塩酸1.5 ml及び水38 mlと5分間振蕩した後、傾瀉して水溶液を捨てた。これに、水20 ml、濃塩酸45 ml、トルエン25 ml及び先のイソバレルレゾルシノール14.6 gを順次添加し、30時間に亘って加熱還流した。なおこの間、酸の濃度を保つために6時間ごとに濃塩酸12.5 mlを4回添加した。

【0027】室温に冷却して分液した後、水層をイソプロピルエーテル50 mlで3回抽出し、有機層に合わせ、水100 mlで水洗した。

【0028】しかる後に、溶媒をエバポレータで留去し、残留物をn-ヘキサンから結晶化することにより、無色針状結晶のイソアミルレゾルシノール6.5 gを得た。

【0029】参考例3（比較のためのレゾルシノール誘導体の製造）

塩化チオニルと反応させる有機酸をそれぞれ変えることにより、参考例1の工程と同様にして、4-メチルレゾルシノール、4-エチルレゾルシノール、4-n-ヘキ

シルレゾルシノール、4-n-オクチルレゾルシノール及び4-n-ドデシルレゾルシノールを合成した。

【0030】【実験1】本発明の美白剤に使用する4-n-ブチルレゾルシノール及び4-イソアミルレゾルシノールが、メラニンの発生に関与するチロシナーゼの活性を有効に阻害することを実験によって立証する。

【0031】なおチロシナーゼは、チロシンを出発物質とするメラニン合成を支配する銅含有酵素であり、この酵素がメラニン合成の中間体であるドーパ（チロシンヒドロキシラーゼ）、ドーパキノン（ドーパオキシダーゼ）及びインドール-5, 6-キノンの生成段階の触媒として作用すると考えられている。

【0032】本実験においては、4-n-ブチルレゾルシノール及び4-イソアミルレゾルシノールが、チロシンからのドーパの生成反応、及びドーパからドーパキノンの生成反応を抑制する程度を測定し、チロシナーゼ活性の阻害の目安にした。

【0033】被検体として、4-n-ブチルレゾルシノール、4-イソアミルレゾルシノール、及び比較のための被検体として、4-メチルレゾルシノール、4-エチルレゾルシノール、4-n-ドデシルレゾルシノール、及びハイドロキノンを利用した。

【0034】(1) チロシンヒドロキシ化活性度の測定
基質（L-チロシン、 1×10^{-4} mol）溶液3 mlを吸光光度計のセルに入れ、最終濃度の100倍濃度の被検体30 μ lを添加し良く混和した。

【0035】基質や被検体の紫外外部吸収の有、無を確認し、チロシナーゼ（Mushroom, 200 Unit, Sigma社製）50 μ lを添加して反応を開始させ、L-ドーパの最大吸収である280 nmでの吸光度の変化を測定した。

【0036】なお、チロシンヒドロキシ化活性度は、mol dopa/min/mg（蛋白質）で表示した。蛋白量はLowryの方法に従って測定した。結果を[表1]に示す。

【0037】

【表1】

被 検 体	活性度
コントロール	1. 8 3
4-n-ブチルレゾルシノール	0. 0 0
4-イソアミルレゾルシノール	0. 0 0
4-メチルレゾルシノール	1. 7 8
4-エチルレゾルシノール	0. 0 0
4-n-ドデシルレゾルシノール	0. 3 3
ハイドロキノン	0. 0 0

【0038】(2) ドーパ酸化活性度の測定
基質 (L-DOPA, 5×10^{-3} mol) を用いて、生成するドーパクロームを475nm波長で測定した。チロシナーゼ10Unitを用い、それ以外はチロシンヒドロキシ化活性度の測定と同様にして測定した。ドーパ酸化活性度は μmol ドーパクローム/min/mg (蛋白質) で表示した。結果を【表2】に示す。

【0039】

【表2】

被 検 体	活 性 度
コントロール	15. 8 0
4-n-ブチルレゾルシノール	0. 0 0
4-イソアミルレゾルシノール	0. 0 0
4-メチルレゾルシノール	16. 8 1
4-エチルレゾルシノール	7. 4 4
4-n-ドデシルレゾルシノール	7. 1 9
ハイドロキノン	26. 9 4

【0040】【実験2】4-イソアミルレゾルシノールについて、Salmonella typhimuriumを用いてAmes試験を行ない、変異原性が無いことを確認した。

(4)

特開平7-2643

6

【0041】【実験3】4-イソアミルレゾルシノール及び比較化合物としてハイドロキノンを被検体として使用し、被検体を生理食塩水に溶解し、これを1群10匹のddy系雄性マウスに経口投与 (p. o.)、腹腔内投与 (i. p.)、及び皮下投与 (s. c.) し、投与後24時間までの生死を観察した。

【0042】その結果に基づいて、LD₅₀をLitchfield-wilcoxon法に従って算出した。結果を【表3】に示す。

10 【0043】

【表3】

被 検 体	LD ₅₀ (mg/kg)		
	p. o.	i. p.	s. c.
4-イソアミルレゾルシノール	>500	268. 8	>500
ハイドロキノン	489. 0	144. 0	338. 8

【0044】【実験4】基質 (L-チロシン、 1×10^{-4} mol) 溶液3mlを吸光度計のセルに入れ、各種の濃度の被検体30 μ lを添加して良く混和した後、チロシナーゼ (Mushroom由来、20Unit, Sigma社製) 50 μ lを添加して400分間反応させたときのL-ドーパの最大吸収である280nmでの変化を記録し、L-ドーパの生成速度を測定した。

30 【0045】チロシンからのL-ドーパの生成速度が、被検体を存在させなかったときのチロシンからのL-ドーパの生成速度の1/2になるときの被検体の濃度 (IC50mol) により、各種の被検体のチロシナーゼの活性阻害作用の程度を判定した。

【0046】被検体として、4-n-ブチルレゾルシノール、4-イソアミルレゾルシノールを使用し、比較のための被検体として、4-メチルレゾルシノール、4-エチルレゾルシノール、4-n-ヘキシルレゾルシノール、4-n-オクチルレゾルシノール、4-n-ドデシルレゾルシノール、及びハイドロキノンを使用した。

40 【0047】結果を【表4】に示す。

【0048】

【表4】

BEST AVAILABLE COPY

実験No.	被 検 体	IC ₅₀ mol
1	4-n-ブチルレゾルシノール	1.15×10^{-7}
2	4-イソアミルレゾルシノール	1.06×10^{-7}
3	4-メチルレゾルシノール	$>10^{-3}$
4	4-エチルレゾルシノール	1.69×10^{-7}
5	4-n-ヘキシルレゾルシノール	2.54×10^{-7}
6	4-n-オクチルレゾルシノール	2.59×10^{-7}
7	4-n-ドデシルレゾルシノール	3.60×10^{-6}
8	ハイドロキノン	2.68×10^{-6}

【0049】実験結果より、4-n-ブチルレゾルシノール及び4-イソアミルレゾルシノールのチロシナーゼ活性阻害作用は、4-エチルレゾルシノールのチロシナーゼ活性阻害作用の約1.5倍であり、また4-n-ヘキシルレゾルシノール及び4-n-オクチルレゾルシノールのチロシナーゼ活性阻害作用の約2.5倍であり、4-n-ドデシルレゾルシノールのチロシナーゼ活性阻害作用の約31~34倍であり、さらにハイドロキノンのチロシナーゼ活性阻害作用の約23~25倍であることが確認できた。

【0050】実施例1

以下の組成による美白剤（ローション）を調製した。

【0051】

プロピレングリコール……………10.0重量部
エチルアルコール……………20.0重量部
流動パラフィン……………2.0重量部
ポリエチレングリコール……………1.0重量部
4-イソアミルレゾルシノール……………8.0重量部
ポリエチレングリコール……………5.0重量部
クエン酸……………0.2重量部
リン酸ナトリウム……………0.3重量部
アラントイン……………0.05重量部
EDTA-2Na……………0.05重量部
抗酸化剤……………0.02重量部
香料……………0.2重量部
精製水……………53.18重量部

【0052】実施例2

以下の組成による美白剤（クリーム）を調製した。

【0053】

固形パラフィン……………2.0重量部
ステアリルアルコール……………4.0重量部

スクワラン……………2.0重量部
流動パラフィン……………6.0重量部
グリセリルモノステアレート……………2.5重量部
ポリエチレングリコール……………2.5重量部
エチルアルコール……………9.0重量部
プロピレングリコール……………8.0重量部
4-イソアミルレゾルシノール……………4.0重量部
2-ヒドロキシ-4-メチルベンゾフェノン……………3.0重量部
疎水性化微粒子酸化チタン……………5.0重量部
精製水……………52.5重量部

30 【0054】実施例3

以下の組成による美白剤（ファンデーション）を調製した。

【0055】

疎水性化微粒子酸化チタン……………7.0重量部
イソステアリン酸トリグリセリド……………2.0重量部
2-オクチルデシルオレート……………8.0重量部
流動パラフィン……………3.0重量部
セチルアルコール……………5.0重量部
キャンデリラワックス……………2.0重量部
4-イソアミルレゾルシノール……………5.0重量部
ポリエチレングリコール……………2.0重量部
ソルビタンモノステアレート……………1.0重量部
黄色酸化鉄……………1.3重量部
弁柄……………0.8重量部
ポリエチレングリコール……………4.0重量部
メチルパラベン……………0.2重量部
香料……………0.2重量部
精製水……………58.5重量部

【0056】実施例4

50 以下の組成による美白剤（パウダー）を調製した。

【0057】

タルク	80.0重量部
結晶性セルロース	5.0重量部
群青	1.0重量部
球状ケイ酸カルシウム	3.0重量部
微粒子酸化チタン	3.5重量部
4-イソアミルゾルシノール	3.0重量部
スクワラン	4.5重量部

【0058】実施例5

以下の組成による美白剤（ローション）を調製した。

【0059】

プロピレングリコール	15.0重量部
レーメントール	0.1重量部
エタノール	15.0重量部
ポリオキシエチレン(30)硬化ヒマシ油	0.5重量部
抗炎症剤	1.0重量部
4-イソアミルゾルシノール	1.5重量部
イソフェルラ酸トリエタノールアミン	3.5重量部
香料	0.3重量部
精製水	65.1重量部

【0060】実施例6

以下の組成による美白剤（オイル）を調製した。

【0061】

スクワラン	47.0重量部
ヒマシ油	47.0重量部
イソフェルラ酸-2-エチルヘキシル	5.0重量部

4-イソアミルゾルシノール	0.79重量部
香料	0.2重量部
抗酸化剤	0.01重量部

【0062】実施例7

以下の組成による美白剤（ローション）を調製した。

【0063】

プロピレングリコール	10.0重量部
エチルアルコール	20.0重量部
流動パラフィン	2.0重量部
ポリオキシエチレン(30)硬化ヒマシ油	1.0重量部
4-n-ブチルゾルシノール	8.0重量部
ポリエチレングリコール	5.0重量部
クエン酸	0.2重量部
リン酸ナトリウム	0.3重量部
アラントイン	0.05重量部
EDTA-2Na	0.05重量部
抗酸化剤	0.02重量部
香料	0.2重量部
精製水	53.18重量部

20 【0064】

【発明の効果】本発明の美白剤は、メラニンの発生に関与するチロシナーゼの活性を効果的に阻害する4-n-ブチルゾルシノールまたは4-イソアミルゾルシノールを含有しており、皮膚の美白に対して優れた効果を奏する。

THIS PAGE BLANK (USPTL